**Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg**
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. A. Gürber

# Ueber Neodorm

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Marburg

vorgelegt von

**Franz-Joseph Schlenkert**
approb. Zahnarzt
aus Essen-Ruhr

Marburg 1930

Druckerei K. Euker

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 19. Mai 1930.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. O. Geßner.
Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. A. Gürber.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern gewidmet

# Inhaltsübersicht

I. Einleitung.

II. Experimenteller Teil.

1. Bestimmung der Dos. let. min. von Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol für weiße Mäuse.

2. Bestimmung der Dos. let. min. von Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol für Salamanderlarven.

3. Bestimmung der noch eben wirksamen und der lähmenden Schwellenkonzentration von Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol für Salamanderlarven.

4. Die Einwirkung von Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol auf isolierte überlebende Kaltblüterorgane.

   a) Skelettmuskeln (M. sartorius v. Rana temp.),

   b) Motorische Nerven (N. ischiadicus + M. gastrocnemius v. Rana temp.),

   c) Froschherzen (v. Rana temp.).

5. Einfluß der Temperatur auf die narkotische Wirksamkeit des Neodorms für Salamanderlarven.

6. Untersuchungen über die Ausscheidung von Neodorm bzw. seines Spaltproduktes Brom im menschlichen Harn.

7. Untersuchungen über die Gewöhnung an Neodorm bei Salamanderlarven.

III. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

# I. Einleitung

Während wir über das Wesen des Schlafes noch keineswegs vollkommen unterrichtet sind, wissen wir sicher, daß Schlaflosigkeit für den Menschen nicht nur höchst unangenehm und quälend, sondern auch, falls sie sich über einen bestimmten Zeitraum hinaus erstreckt, äußerst schädlich ist, ja tödlich sein kann. Es ist daher Pflicht des Arztes, seinen an Schlaflosigkeit leidenden Kranken zum Schlafen zu verhelfen. Keineswegs soll hierbei Verabreichung schlafmachender Pharmaka im Vordergrunde des ärztlichen Handelns stehen, vielmehr soll und kann der Arzt in vielen Fällen von Schlaflosigkeit durch Psychotherapie, Regelung der Diät und Lebensgewohnheiten und physikalische Heilmaßnahmen sein Ziel erreichen, ohne die bei längerer Anwendung sämtlich schädigend wirkenden Schlafmittel zu verordnen.

Nur da, wo die eben geschilderten Maßnahmen nicht ausreichen oder, wo es im Verlauf von akuten Infektionskrankheiten, Verletzungen, oder nach Operationen nötig scheint, sicher und ohne Belästigung des Patienten Schlaf herbeizuführen, sollte der Arzt zur Verordnung von Schlafmitteln schreiten. Hierbei ist es durchaus nicht gleichgültig, welche Pharmaka gegeben werden. Es liegt auf der Hand, daß die Schlaflosigkeit, die durch stark überschwellige Reize, wie heftige Schmerzen und quälenden Husten verursacht wird, am besten durch Schmerz- bzw. hustenlindernde Mittel bekämpft wird.

Einer anderen Form von Schlaflosigkeit liegt eine Übererregbarkeit im psychomotorischen Gebiet des Großhirns zugrunde; hierbei sind die gebotenen Pharmaka die als Sedativa schon lange Zeit in der ärztlichen Praxis gebräuchlichen Arzneistoffe: Baldrian, Brom (in Form der Bromionen) und bei den höchsten Graden psychomotorischer Erregung, etwa bei Geisteskranken, das Skopolamin.

Die dritte und häufigste Form der Schlaflosigkeit, die Agrypnia essentialis, wird nach den geltenden Anschauungen durch eine Übererregbarkeit im rezeptiven Teil des gesamten Zentralnervensystems verursacht. Diese Erregbarkeitssteigerung verhindert das Unterschwelligwerden der normalen Wachreize und damit das Einschlafen. Zur Bekämpfung dieser Agrypnie sind naturgemäß jene Pharmaka am besten geeignet, welche die Erregbarkeitssteigerung im rezeptiven Teil des Zentralnervensystems zu dämpfen vermögen, und dies sind alle indifferenten Narkotika, von denen aus praktischen Gründen eine Reihe schon in geringen Dosen wirkender Pharmaka als „Hypnotika" abgetrennt und gebraucht werden.

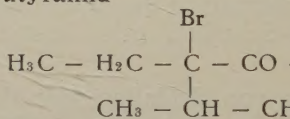
Abgesehen von dem schon im Altertum in dieser Hinsicht verwendeten, aber nur selten geeigneten Alkohol ist das von Liebig 1831 entdeckte Choralhydrat das älteste und erste wirklich brauch-

bare Schlafmittel. Chloralhydrat ist ein typisches „Einschlafmittel" und ist in dieser Richtung bisher von keinem der sehr zahlreichen „Ersatzmittel" des Chloralhydrats, die sämtlich „besser" und „ohne Nebenwirkungen" sein sollten, übertroffen worden, mit Ausnahme von Amylenhydrat und Paraldehyd, die sich aber wegen ihres sehr unangenehmen Geruches und Geschmackes nicht durchsetzen konnten. Vielmehr zeigte sich bei den meisten „Ersatzmitteln" des Chloralhydrats, seien sie nun vom Typ des Veronals, des Sulfonals oder andersartig gebaut, in der Praxis bald, daß auch diese Pharmaka bei längerem Gebrauch nicht nur zur Gewöhnung, sondern auch zu anderen, zum Teil schlimmeren Vergiftungserscheinungen führten als Chloralhydrat.

Da die nie fehlenden, mehr oder weniger störenden und ernsten „Nebenwirkungen" der einzelnen Schlafmittel nicht alle in einer Richtung liegen, ist es für den Arzt sehr wertvoll, in dem großen Arsenal der modernen Schlafmittel die Auswahl zur möglichst oft geübten Abwechslung der Schlafmittel-Therapie zu haben.

Von diesem Standpunkt aus ist es begrüßenswert, daß die chemische Industrie bestrebt ist, immer wieder neue Hypnotika auf den Arzneimarkt zu bringen.

So wurde von den Chemischen Fabriken Knoll A. G.-Ludwigshafen vor mehr als einem Jahr unter dem Namen „Neodorm" das α-Isopropyl-α-Brombutyramid



als Beruhigungs- und Einschläferungsmittel in den Handel gebracht.

Dieses Schlafmittel wurde pharmakologisch untersucht von:

1. Biehler, Hildebrandt und Leube, Dtsch. Med. Wochenschr. 1929, Nr. 2, und
2. Freund, Dtsch. Med. Wochenschr. 1929, Nr. 2.

Klinische Beobachtungen über Neodorm liegen vor von:

3. Bansi und Kretzschmar, Klin. Wochenschr. 1929, Nr. 9.
4. Hlisnikowski, Med. Klin. 1929, Nr. 22.
5. Kaczander, Dtsch. Med. Wochenschr. 1929, Nr. 2.
6. Graf, Münchener Med. Wochenschr. 1928, Nr. 51.
7. Glauber, Ther. Gegenw. 1929, Nr. 11.
8. Lorenz, Med. Klin. 1929, Nr. 13.
9. Stanojevic, Med. Rundsch. 1929, Nr. 5.

Diese Autoren kommen zu durchweg für das Neodorm günstigen Ergebnissen, die sich in den kurzen Satz zusammenfassen lassen: Neodorm ist ein gutes Sedativum und mildes ohne Kumulation wirkendes Schlafmittel, das sich durch große therapeutische Breite auszeichnet und in den zur Verwendung kommenden Dosen keine unangenehmen Nebenwirkungen hervorruft. Im übrigen soll auf diese Arbeiten im experimentellen Teil Bezug genommen werden.

Mir war die Aufgabe gestellt, zunächst Neodorm und Äthylalkohol und Chloralhydrat vergleichend pharmakologisch am ganzen Tier (Warm- und Kaltblüter) sowie an isolierten Kaltblüterorganen zu untersuchen; weiterhin sollte der Temperatureinfluß, die Frage der Gewöhnung, sowie durch Feststellung der Ausscheidung des Neodorms die Frage etwaiger Kumulation entschieden werden. In allen Untersuchungen in Abschnitt II 1 — II 4 wurde nicht nur die pharmakologische Wirkung von Neodorm, sondern gleichzeitig unter denselben Bedingungen am selben Tiermaterial Chloralhydrat und Äthylalkohol geprüft. Wie O. Geßner an anderer Stelle ausgeführt hat[1]), kommt man nur dann zu brauchbaren und einwandfreien Vergleichswerten betreffs der pharmakologischen Wirkungen mehrerer Pharmaka, wenn man diese Pharmaka gleichzeitig unter denselben Bedingungen an gleichartigen Objekten prüft. Würde man dagegen in der Literatur niedergelegte Werte anderer Autoren zum Vergleich heranziehen, so würde man zu Fehlschlüssen kommen müssen; das läßt sich für den vorliegenden Fall z. B. beweisen durch die verschiedenen Werte, welche von Biehler[2]) und mir (siehe Abschnitt II 4 c) für Neodorm als Herzstillstand verursachende Konzentration an isolierten Temporarienherzen gefunden wurden. Solche durch verschiedenes Tiermaterial, durch Jahreszeiteinflüsse und etwaige Abweichungen in der Methodik verursachte Verschiedenheiten werden aber belanglos, wenn man die miteinander zu vergleichenden Pharmaka gleichzeitig unter denselben Bedingungen prüft.

Chloralhydrat wurde als Vergleichspharmakon deswegen gewählt, weil es als Hypnotikum von wohlbekannter Wirkung am besten dazu geeignet schien. Den Äthylalkohol zog ich zum Vergleich deswegen hinzu, weil ich neben den als halogenisierten indifferenten Narkotika eine gewisse Sonderstellung einnehmenden Pharmaka Chloralhydrat und Neodorm ein einfaches indifferentes Narkotikum von ebenfalls gut bekannter Wirkung dem Neodorm aus rein pharmakologischen Gesichtspunkten heraus gegenüberstellen wollte.

## II. Experimenteller Teil

### 1. Dosis letalis minima von Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol an der weißen Maus.

Die Untersuchungen an weißen Mäusen führte ich deswegen aus, weil ich an einem kleinen und, da billigen, auch in größerer Anzahl zur Verfügung stehenden Warmblüter die minimal tödliche Dosis von Neodorm — im Vergleich zu Chloralhydrat und Äthylalkohol

[1]) O. Geßner: Narkose und Anästhesie 1929, Heft 5, Seite 129.

[2]) Biehler, Hildebrandt und Leube, Dtsch. Med. Wochenschr. 1929, Nr. 2.

— bestimmen wollte, und zwar bei subkutaner Injektion. Die bisherigen Werte für die Dos. let. min. wurden von Biehler, Hildebrandt und Leube[3]) bei Zufuhr per os festgestellt. Wenn die Verabreichung vom Magen aus auch am besten den Verhältnissen beim Menschen entspricht, da ja Neodorm per os eingenommen werden soll, so erschien mir doch bei der Maus die parenterale Zufuhr den Vorzug zu verdienen, weil bei der Kleinheit dieser Tiere ein Ausfließen der per os zugeführten Phamakonaufschwemmung bzw. Lösung möglich und damit die Dosierung ungenau gewesen wäre.

Verwendet wurden nur männliche Mäuse im Gewicht von durchschnittlich 20 g. Die Injektionen nahm ich an den über Nacht nüchtern gebliebenen Tieren in der Mitte des Rückens vor, und zwar benutzte ich zur Einspritzung eine mit 0,01 ccm Unterteilung versehene Rekordspritze. Die Tiere wurden mit Rücksicht auf die wärmeregulationsschädigende Wirkung der indifferenten Narkotika (s. auch Angabe hierüber bei Biehler, Hildebrandt und Leube, sowie bei Freund) während des ganzen Versuchs in gut gelüfteten, kleinen Couveusen bei 37° C gehalten. Tod der Tiere wurde angenommen, wenn Atmung und Herzschlag nicht mehr wahrnehmbar waren und wenn die sofort vorgenommene Sektion Herzstillstand ergab. Bei der Sektion wurde auch auf etwaige Reizerscheinungen an der Injektionsstelle geachtet.

Die an insgesamt 46 Mäusen ausgeführten Untersuchungen sind in Tabelle 1 auszugsweise zusammengestellt.

Tabelle 1.

Dos. let. min. von Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol für die weiße Maus.

| Neodorm | | | Chloralhydrat | | | Aethylalkohol | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tier-Nr. | Dos. in g/kg | Pharmakol. Wirkung | Tier-Nr. | Dos. in g/kg | Pharmakol. Wirkung | Tier-Nr. | Dos. in g/kg | Pharmakol. Wirkung |
| 1 | 0,173 | O | 11 | 0,2 | O | 20 | 3,16 | O |
| 2 | 0,187 | O | 12 | 0,3 | O | 21 | 5,26 | O |
| 3 | 0,220 | O | 13 | 0,4 | O | 22 | 6,0 | O |
| 4 | 0,236 | O | 14 | 0,42 | + | 23 | 6,5 | O |
| 5 | 0,265 | O | 15 | 0,44 | + | 24 | 7,00 | O |
| 6 | 0,265 | + | 16 | 0,5 | + | 25 | 7,89 | O |
| 7 | 0,316 | + | 17 | 0,526 | + | 26 | 8,25 | + |
| 8 | 0,319 | + | 18 | 0,6 | + | 27 | 9,00 | + |
| 9 | 0,356 | + | 19 | 1,6 | + | 28 | 10,5 | + |
| 10 | 0,435 | + | | | | 29 | 12,00 | + |

Anmerkung: O = überlebt; + = tot.

[3]) a. a. O.

Aus der Tabelle 1 geht hervor, daß Neodorm bei der weißen Maus 1,6 mal wirksamer ist als Chloralhydrat und 30,6 mal wirksamer als Äthylalkohol.

Die bei den Mäusen nach Neodorm aufgetretenen Vergiftungserscheinungen waren folgende: Zuerst wurde der Gang unsicher und taumelnd. Die Hinterbeine waren sehr bald gelähmt. Weiterhin ertrugen die Tiere Seiten- und später auch Rückenlage. Begleitet waren diese Erscheinungen von heftigen klonischen und tonischen Krämpfen, die sich bis zum Opisthotonus steigerten. Zum Schluß wurde, wenn die Dosis stark genug war, die Atmung stoßweise, die Zeit zwischen den Stößen immer länger, bis Exitus infolge Atemlähmung eintrat. Bei der Sektion war stets der Befund: Herzstillstand in Diastole. An den inneren Organen, insbesondere an der Leber waren Veränderungen makroskopisch nicht zu bemerken. Veränderungen an der Injektionsstelle, insbesondere Reiz- und Entzündungserscheinungen waren nicht festzustellen.

Bei der Injektion mit Chloralhydrat und Äthylalkohol verhielten sich die Mäuse wie bei der Injektion mit Neodorm, jedoch mit dem einen Unterschied, daß Krämpfe nie auftraten. Reiz- oder Entzündungserscheinungen waren auch hier an der Injektionsstelle nicht zu finden.

**2. Bestimmung der Dos. let. min. von Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol an Amphibienlarven. (Larven des Feuersalamanders.)**

Da es wünschenswert schien, die an der Maus festgestellte Giftigkeit des Neodorms im Vergleich zu Chloralhydrat und Äthylalkohol an größeren Reihen von Tieren festzustellen, wählte ich Amphibienlarven, und zwar nach dem Vorgehen von O. Geßner, die Larven des Feuersalamanders. Gerade diese Larven sind für solche Versuche aus mehreren Gründen geeignet: Diese Tiere sind auch im Winter zu haben, zu einer Zeit, wo die vorliegenden Untersuchungen vorgenommen wurden. Ferner hat man, wenn man zu jeder Versuchsreihe die von ein und demselben Muttertier stammenden Larven benutzt, die größte Gewähr für möglichst gleiche Reaktionsfähigkeit der Tiere, was, gegenüber den oft sehr verschieden reagierenden Warmblütern ein nicht zu unterschätzender Vorteil ist. Ferner ergibt sich bei solchen Versuchen die Möglichkeit, Konzentrationswirkungen zu prüfen, vorausgesetzt, daß die Resorption der zu prüfenden Pharmaka gleichmäßig vor sich geht, und daß die Masse der Tiere im Vergleich zur Menge des Lösungsmittels so gering ist, daß keine nennenswerte Konzentrationsverschiebung eintreten kann. Die erste Voraussetzung, Resorption, kann wegen der Lipoidlöslichkeit der indifferenten Narkotika und der großen Resorptionsfläche der Larven (Kiemen und schleimhautähnliche Beschaffenheit der gesamten Körperoberfläche) als gegeben ange-

nommen werden. Die zweite Voraussetzung war dadurch erfüllt, daß jeweils eine Larve von 0,3 g Gewicht in 20 ccm Giftlösung gebracht wurde.

Insgesamt wurden 98 Larven in mehreren Versuchsreihen der Wirkung von Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol ausgesetzt. Wegen des für die indifferenten Narkotika ermittelten Einflusses der Temperatur wurde aus praktischen Gründen die Temperatur stets auf 16,5° C gehalten. Als tödliche Schwellenkonzentration wurde diejenige bezeichnet, welche*) überhaupt noch den Tod der Tiere verursachte. Als Kennzeichen des eingetretenen Todes wurde durch Beobachtung mit der binokularen Lupe Stillstand des Herzens und Aufhören der Zirkulation in den Schwanzblutgefäßen angesehen. Durch Einbringen in Leitungswasser und Feststellung des Ausbleibens der Erholung wurde diese Diagnose nachträglich bestätigt. Tabelle *2* gibt einen Überblick über diese Versuche.

Tabelle *2*.

Bestimmung der tödlichen Schwellenkonzentrationen von Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol bei Salamanderlarven.

| Neodorm | | | Chloralhydrat | | | Aethylalkohol | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. | Konzentr. | Pharmakol. Wirkung | Nr. | Konzentr. | Pharmakol. Wirkung | Nr. | Konzentr. | Pharmakol. Wirkung |
| 1 | 1:5000 | O E | 8 | 1:300 | O E | 14 | 1:70 | O E |
| 2 | 1:1000 | O E | 9 | 1:200 | O E | 15 | 1:50 | O E |
| 3 | 1:750 | O E | 10 | 1:100 | + n. 125' | 16 | 1:30 | O E |
| 4 | 1:700 | + n. 96' | 11 | 1:70 | + n. 118' | 17 | 1:25 | O E |
| 5 | 1:650 | + n. 73' | 12 | 1:60 | + n. 95' | 18 | 1:20 | + n. 116' |
| 6 | 1:600 | + n. 52' | 13 | 1:50 | + n. 81' | 19 | 1:15 | + n. 79' |
| 7 | 1:500 | + n. 29' | | | | 20 | 1:10 | + n. 18' |

Anmerkung: O = lebend nach 6 Stunden; + = tot; E = Erholung; ' = Minuten.

Aus der Tabelle *2* geht hervor, daß die Dos. let. min. für Neodorm 1:700, für Chloralhydrat 1:100 und für Äthylalkohol 1:20 ist. Mithin ist Neodorm gemessen an der tödlichen Schwellenkonzentration 7 mal wirksamer als Chloralhydrat und 35 mal wirksamer als Äthylalkohol.

### 3. Bestimmung der noch eben wirksamen und der lähmenden Schwellenkonzentrationen von Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol.

Da die Ermittlung der tödlichen Dosis bzw. der tödlichen Schwellenkonzentration an sich keinen Schluß auf die „Giftigkeit" eines Pharmakon zu ziehen gestattet und da für die praktische Verwen-

*) Innerhalb 6 Stunden spätestens.

dung die Feststellung der „therapeutischen Breite“ wichtiger ist, als die Feststellung der tödlichen Dosis, prüfte ich in diesem Abschnitt (wiederum an Salamanderlarven), welche Konzentrationen eben noch sichtbare Wirkung erzeugten und welche Konzentrationen innerhalb 5—6 Stunden überhaupt noch zur Lähmung führten. Als erste sichtbare Wirkung nahm ich dabei Störungen der Lageempfindung an, die sich durch Veränderungen der Lage der Larven mittels eines Glasstabes leicht prüfen ließen: Brachte ich die Larven durch leichtes Anhebeln der Extremitäten in Seiten- oder Rückenlage, so wehrten sich die unvergifteten Larven und nahmen sofort die normale Körperstellung (Bauchlage) wieder ein. Nach der Einwirkung der indifferenten Narkotika sah ich nach wirksamen Konzentrationen mehr oder weniger schnell ein Stadium auftreten, in welchem die Tiere die gewaltsame Veränderung ihrer Körperlage zu ertragen begannen. Dieses Stadium bezeichnete ich als „erste sichtbare Wirkung“. Lähmung wurde angenommen, wenn die Larven Rückenlage ertrugen und wenn sie spontan und auf Reize (Berühren mit einem Glasstab) keine Bewegung mehr ausführten.

Als lähmende Schwellenkonzentration wurde diejenige Pharmakonkonzentration bezeichnet, die innerhalb von 5—6 Stunden überhaupt noch zur Lähmung führte. Sobald Lähmung eingetreten war, brachte ich die Larven in reines Leitungswasser zurück und bestimmte die Zeit bis zur Erholung, d. h. bis zu demjenigen Zeitpunkt, in dem die Larven spontan Bewegungen ausführten und die normale Körperhaltung wieder eingenommen hatten. In Tabelle 3a und 3b sind die an insgesamt 157 Larven ausgeführten Versuche zusammengestellt. Die allgemeinen Versuchsbedingungen waren dieselben wie in Abschnitt *2* beschrieben; insbesondere wurde die Temperatur von 16,5° C eingehalten.

Tabelle 3a.

Bestimmung der Konzentrationen von Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol, bei denen eben noch eine Wirkung sichtbar war. (Salamanderlarven.)

| Neodorm | | | Chloralhydrat | | | Aethylalkohol | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. | Konzentr. | Pharmakol. Wirkung | Nr. | Konzentr. | Pharmakol. Wirkung | Nr. | Konzentr. | Pharmakol. Wirkung |
| 1 | 1:100000 | O | 7 | 1:3000 | O | 13 | 1:300 | O |
| 2 | 1:80000 | O | 8 | 1:2000 | O | 14 | 1:250 | O |
| 3 | 1:60000 | O | 9 | 1:1000 | + n. 28’ | 15 | 1:200 | + n. 69’ |
| 4 | 1:50000 | + n. 126’ | 10 | 1:900 | + n. 17’ | 16 | 1:180 | + n. 16’ |
| 5 | 1:40000 | + n. 45’ | 11 | 1:800 | + n. 17’ | 17 | 1:160 | + n. 42’ |
| 6 | 1:30000 | + n. 26’ | 12 | 1:700 | + n. 14’ | 18 | 1:140 | + n. 31’ |

Anmerkung: O = keine Wirkung nach 6 Stunden; + = Wirkung; ’ = Minuten.

Tabelle 3b.

Lähmende Schwellenkonzentrationen von Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol für Salamanderlarven.

| Neodorm | | | Chloralhydrat | | | Aethylalkohol | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. | Konzentr. | Pharmakol. Wirkung | Nr. | Konzentr. | Pharmakol. Wirkung | Nr. | Konzentr. | Pharmakol. Wirkung |
| 1 | 1:30000 | L — n. 8 Std. | 7 | 1:850 | L — n. $3^1/_2$ Std. | 12 | 1:100 | L — n. 8 Std. |
| 2 | 1:28000 | L — n. 8 Std. | 8 | 1:800 | L — n. $3^1/_2$ Std. | 13 | 1:95 | L — n. 8 Std. |
| 3 | 1:27000 | L — n. 8 Std. | 9 | 1:750 | L + n. 169' | 14 | 1:90 | L + n. 81' |
| 4 | 1:26000 | L + n. 120' | 10 | 1:700 | L + n. 159' | 15 | 1:80 | L + n. 22' |
| 5 | 1:25000 | L + n. 66' | 11 | 1:600 | L + n. 143' | 16 | 1:70 | L + n. 19' |
| 6 | 1:22500 | L + n. 52' | | | | | | |

Anmerkung: L + = Lähmung: L — = keine Lähmung; ' = Minuten; Erholung trat bei allen Tieren ein.

Aus Tabelle 3a und 3b geht hervor, daß die ersten sichtbaren Wirkungen an den Larven auftraten in Neodorm 1:50000, in Chloralhydrat 1:1000 und in Äthylalkohol 1:200. Die lähmenden Schwellenkonzentrationen bei den Larven waren: Neodorm 1:26000, Chloralhydrat 1:750 und Äthylalkohol 1:90.

Führe ich hier noch einmal die tödlichen Konzentrationen aus Abschnitt 2 an, so können folgende Schlüsse gezogen werden: Von den drei untersuchten Pharmaka zeigte sich Neodorm als am wirksamsten. Neodorm erwies sich in seiner Wirksamkeit bei der Bestimmung der noch eben sichtbar wirksamen Konzentration 50 mal wirksamer als Chloralhydrat und 250 mal wirksamer als Äthylalkohol. Gemessen an der lähmenden Schwellenkonzentration war Neodorm 34 mal wirksamer als Chloralhydrat und 288 mal wirksamer als Äthylalkohol. Gemessen an der letalen Dosis Neodorm 7 mal wirksamer als Chloralhydrat und 35 mal wirksamer als Äthylalkohol. Weiterhin geht aus den Tabellen hervor, daß die tödliche Konzentration von Neodorm 37 mal stärker ist als die lähmende Schwellenkonzentration, während für Chloralhydrat und Äthylalkohol die entsprechenden Zahlen 7,5 und 4,5 betragen. Ferner ist die tödliche Konzentration bei Neodorm 71 mal stärker als die Konzentration, die eben noch eine sichtbare Wirkung hervorruft. Beim Chloralhydrat und Äthylalkohol sind die Zahlen 10 und 10.

Daraus ist ersichtlich, daß die therapeutische Breite bei Neodorm eine sehr viel größere ist, als bei Chloralhydrat oder bei Alkohol.

Die Larven, die in Neodorm und Chloralhydrat gebracht wurden, zeigten kein Exzitationsstadium, während die in Alkohol gebrachten Larven deutlich einen Erregungszustand zeigten. Die allmählich eintretende Lähmung machte sich durch Unempfindlichwerden gegen mechanische Reize und später durch Beibehaltung der Seiten- und dann auch der Rückenlage bemerkbar.

### 4. Die Einwirkung von Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol auf isolierte überlebende Kaltblüterorgane.

Um die für die Bewertung eines Pharmakon wichtige „allgemeine Zellgiftigkeit" zu prüfen, ging ich im folgenden dazu über, Neodorm und im Vergleich dazu Chloralhydrat und Äthylalkohol auf isolierte überlebende Organe einwirken zu lassen. Als klassisches Objekt dieser Art wurde zunächst der isolierte Skelettmuskel des Frosches (Musculus sartorius) und das Nervmuskelpräparat des Frosches (Nervus ischiadicus + Musculus gastrocnemius) als Versuchsobjekte gewählt; des weiteren prüfte ich die Einwirkung der genannten Pharmaka am isolierten Froschherzen, um wenigstens annähernd einen Begriff von der Herzwirksamkeit des Neodorms im Vergleich zu der des Chloralhydrats und Äthylalkohols zu erhalten. Es war auch zu erwarten, daß die Versuche an isolierten Organen einen gewissen Einblick in die Verteilung der Wirkung des Neodorms auf das Zentralnervensystem und die peripheren Organe gestatten würden.

#### a) Skelettmuskel (Musculus sartorius von Rana temp.)

Die Versuche führte ich so durch, daß ich bei einer Reihe von frisch präparierten Sartorien vor den Versuchen denjenigen Rollenabstand bei einem Du Bois-Reymond'schen Schlitteninduktorium feststellte, bei dem, unter Verwendung eines Batteriestromes von 4 Volt, einer Primärspule von 0,54 Ohm und einer Sekundärspule von 710 Ohm der Induktionsstrom durch tetanische Reizung eben noch eine Zuckung bewirkte (Normalrollenabstand).

Ich brachte die Muskeln dann in die je 20 ccm betragende Pharmakonlösung, die sich in geschlossenen Gefäßen befand, und stellte durch laufende Prüfungen (alle 10—20 Minuten) fest, wie sich der Rollenabstand unter der Einwirkung der Pharmaka änderte. Sobald der Rollenabstand 10 cm erreicht hatte, ohne daß eine Zuckung auftrat, bezeichnete ich dies als Lähmung und brachte den gelähmten Muskel in Ringerlösung zurück, um den Verlauf der Erholung zu prüfen.

Zur Feststellung der lähmenden Schwellenkonzentration verwandte ich 52 Sartorien.

Tabelle 4.

Lähmende Schwellenkonzentrationen von Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol für den Skelettmuskel des Frosches. (M. sartorius von Rana temp.)

| Neodorm | | | | Chloralhydrat | | | | Aethylalkohol | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Konzentr. | Normal R.-A.°) | L. | E. | Konzentr. | Normal R.-A.°) | L. | E. | Konzentr. | Normal R.-A.°) | L. | E. |
| 1:3500 | 43 | — (21) | + (40) | 1:750 | 38 | — (14) | + (11) | 1:50 | 38 | — (16) | + (19) |
| 1:3000 | 44 | — (16) | + (25) | 1:600 | 38 | — (13) | + (13) | 1:40 | 32 | — (18) | + (20) |
| 1:2750 | 43 | — (15) | + (28) | 1:575 | 41 | — n 120' (10) | + (22) | 1:35 | 33 | — (19) | + (22) |
| 1:2700 | 42 | + n 120' (10) | + (23) | 1:550 | 39 | + n 84' (10) | + (13) | 1:33 | 33 | + n 120' (10) | + (25) |
| 1:2600 | 39 | + n 84' (10) | + (28) | 1:500 | 44 | + n 60' (10) | + (15) | 1:30 | 34 | + n 75' (10) | + (30) |
| 1:2500 | 40 | + n 60' (10) | + (24) | 1:450 | 43 | + n 60' (10) | + (12) | 1:25 | 41 | + n 30' (10) | + (26) |

Anmerkung: L + = Lähmung; L. — = keine Lähmung; E + = Erholung; ' = Minuten.
Die eingeklammerten Zahlen unter L bedeuten den Rollenabstand in cm nach 2 Stunden, wenn keine andere Zeit angegeben ist.
Die eingeklammerten Zahlen unter E bedeuten den Rollenabstand 2 Stunden nach der Lähmung. *) R.-A. = Rollenabstand.

Aus der Tabelle geht hervor, daß die lähmenden Schwellenkonzentrationen folgende sind: Neodorm 1:2700, Chloralhydrat 1:575 und Äthylalkohol 1:32. Daraus ist zu ersehen, daß Neodorm am Skelettmuskel etwa 5 mal wirksamer ist als Chloralhydrat und rund 81 mal wirksamer als Äthylalkohol. Bei Beobachtung der Erholung der Muskeln in Ringer konnte ich feststellen, daß sich die Sartorien, die durch Äthylalkohol gelähmt waren, schneller erholten als die durch Chloralhydrat und Neodorm gelähmten. Ein wesentlicher Unterschied zwischen Neodorm und Chloralhydrat konnte in dieser Beziehung nicht festgestellt werden.

b) Nervmuskelpräparat (Nervus ischiadicus + Musculus gastrocnemius).

Zu diesen Versuchen verwandte ich aus N. ischiadicus und M. gastrocnemius bestehende knochenfreie Nervmuskelpräparate. Insgesamt verwandte ich 61 Präparate. Ich führte die Versuche so aus, daß nur der Nerv der Pharmakonwirkung ausgesetzt wurde. Das ließ sich nach einer von O. Geßner beschriebenen Aufhängevorrichtung in besonderen Gläsern erreichen[4]). Die Gläser waren

[4]) O. Geßner: Narkose und Anästesie 1929, Heft 5, S. 141.

mit in der Mitte durchbohrten Korken verschlossen, und zwar so, daß ein zweiter kleinerer Kork die im großen Korken sich befindende Öffnung verschloß und zugleich den Aufhängefaden des Muskels einklemmte. Es befand sich so der Nerv, mit Ausnahme eines ungefähr 1 cm betragenden proximalen Teiles in der Pharmakonlösung, während der Muskel und das distale Stück des Nerven in dem als feuchte Kammer dienenden Raum zwischen Flüssigkeitsoberfläche und Korken hing. Die Anordnung wurde noch dahin ergänzt, daß an das distale Ende des knochenfrei präparierten Nerven kleine Glasperlen angehängt wurden, um das glatte Einbringen der Nerven in die Pharmakonlösung zu erleichtern.

Gereizt wurde der Nerv mit tetanischen Induktionsschlägen des oben angegebenen Du Bois-Reymond'schen Induktoriums, das hier nur mit *2* Volt gespeist wurde. Der Normalrollenabstand lag zwischen 35 und 45 cm. Reizung des Nerven fand stets an derselben Stelle, in der Mitte, statt. Auch hier wurde Lähmung angenommen, wenn bei Verringerung des Rollenabstandes auf 10 cm eine Muskelzuckung nicht mehr auszulösen war. Weitere Verringerung des Rollenabstandes wurde ebenso wie bei den Muskelversuchen vermieden, weil hierbei der Muskel sowie der Nerv durch Funkenbildung irreversibel geschädigt werden konnte.

Tabelle 5.

Lähmende Schwellenkonzentrationen von Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol an dem motorischen Nerven des Frosches. (N. Ischiadicus + M. gastrocnemius v. Rana temp.)

| Neodorm | | | | Chloralhydrat | | | | Aethylalkohol | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Konzentr. | Normal R.-A. | L. | E. | Konzentr. | Normal R.-A. | L. | E. | Konzentr. | Normal R.-A. | L. | E. |
| 1:1250 | 46 | – (34) | + (46) | 1:115 | 38 | – (33) | + (33) | 1:16 | 38 | – (29) | + (37) |
| 1:1200 | 44 | – (12) | + (42) | 1:110 | 42 | – (31) | + (38) | 1:15 | 44 | – (22) | + (41) |
| 1:1150 | 39 | – (13) | + (37) | 1:105 | 43 | + (10) | + (18) | 1:14 | 42 | + (10) | + (40) |
| 1:1100 | 42 | + (10) | + (26) | 1:100 | 38 | + n 108' (10) | + (14) | 1:13 | 42 | + n 108' (10) | + (41) |
| 1:1050 | 38 | + n. 96' (10) | + (28) | 1:80 | 43 | + n 72' (10) | + (38) | 1:12 | 42 | + n 72' (10) | + (41) |
| 1:1000 | 44 | + n. 96' (10) | + (27) | 1:60 | 42 | + n 60' (10) | + (15) | 1:11 | 43 | + n 60' (10) | + (42) |

Anmerkung: L + = Lähmung; L – = keine Lähmung; E + = Erholung; ' = Minuten.
Die eingeklammerten Zahlen unter L bedeuten den Rollenabstand nach 2 Stunden, wenn keine andere Zeit angegeben ist. Die eingeklammerten Zahlen unter E den Rollenabstand 2 Stunden nach der Lähmung.

Als lähmende Schwellenkonzentrationen fand ich, wie aus der Tabelle hervorgeht, für Neodorm 1:1100, Chloralhydrat 1:105 und für Äthylalkohol 1:14.

Mithin ist für den motorischen Nerven des Frosches mit Bezug auf die lähmende Wirkung das Neodorm rund 11 mal wirksamer als Chloralhydrat und 78 mal wirksamer als Äthylalkohol.

### c) Isoliertes Froschherz.

Das nach Straub isolierte und an der mit 1 ccm dauernd mit Sauerstoff durchströmter Ringerlösung beschickten Kanüle schlagende Herz von Rana esculenta und Rana temp. verzeichnete seine isotonischen Kontraktionen durch einen gut entlasteten Schreibhebel mit sechsfacher Vergrößerung auf die Trommel des langsam laufenden Kymographion. Die Pharmakonlösungen wurden stets frisch vor jedem Versuch angesetzt. Beim Wechseln des Kanüleninhaltes wurde durch dreimal wiederholtes Absaugen der alten und Wiederzufügen der frischen Lösung dafür Sorge getragen, daß praktisch erstens die erste Lösung völlig aus dem Herzen entfernt und zweitens gewährleistet wurde, daß die zur Anwendung gelangenden Giftkonzentrationen den am Herzen einwirkenden wirklich entsprachen.

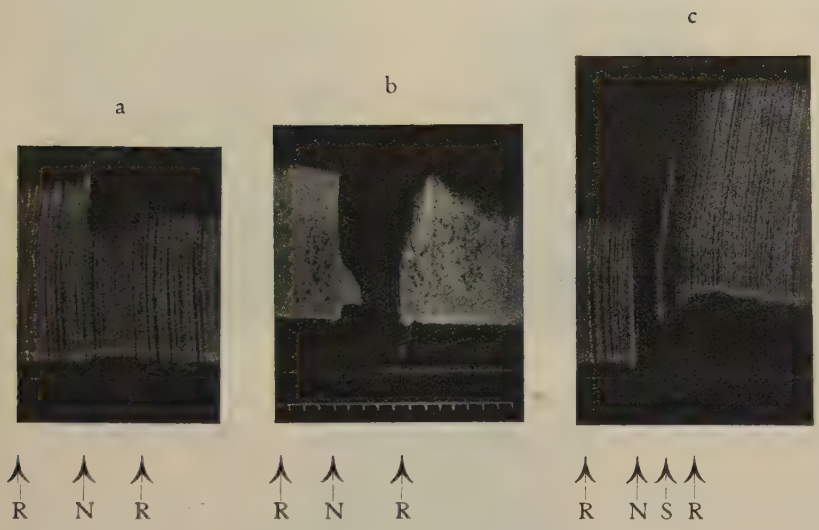
Zunächst stellte ich die Wirkung von Neodorm auf das Froschherz fest. Einige Ausschnitte aus den, bei diesen Versuchen gewonnenen Kurven sind in der Abbildung 1 und 2 zusammengestellt.

Wie aus Abbildung 1 zu ersehen ist, bewirkte Neodorm in schwachen und mittleren Konzentrationen (Abbildung 1 a) eine Abnahme der Hubhöhe, nach Einwirkung höherer Konzentrationen (Abbildung 1 b und c) nach mehr oder weniger schnell fortschreitender negativer Inotropie Stillstand in Diastole, der durch Ringerspülung leicht aufzuheben war. Auch Suprarenin vermochte, wie Abbildung 1 c zeigt, trotz weiter bestehender Neodormeinwirkung den Herzstillstand aufzuheben. Dies beweist, daß Neodorm die Nn. accelerantes nicht lähmt, aber auch den reizgebenden Apparat und die Muskulatur in dieser Konzentration nicht schädigt.

Nach der Feststellung der allgemeinen Herzwirkungen von Neodorm machte ich es mir zur Aufgabe, die Konzentrationen festzustellen, bei denen noch eben eine Abnahme der Hubhöhe festzustellen war, und zweitens die Konzentrationen zu bestimmen, die Herzstillstand verursachten. Diese Methode ist willkürlich gewählt, aber immerhin geeignet, um ein ungefähres Bild von der Wirksamkeit der genannten Stoffe am Froschherzen zu erhalten.

Aus den eben angeführten Kurven (Abbildung 2) ist zu ersehen, daß die Konzentrationen, die eben noch eine Veränderung der Hubhöhe bewirken, bei Neodorm 1:25000, bei Chloralhydrat 1:5000 und bei Äthylalkohol 1:150 betrugen. Mithin ist bezüglich der noch eben

Abbildung 1.




Erklärung zu Abbildung 1:

Neodorm am isolierten Froschherzen (3 Herzen von Rana temp. n. Straub); Zeit = je 1 Min.

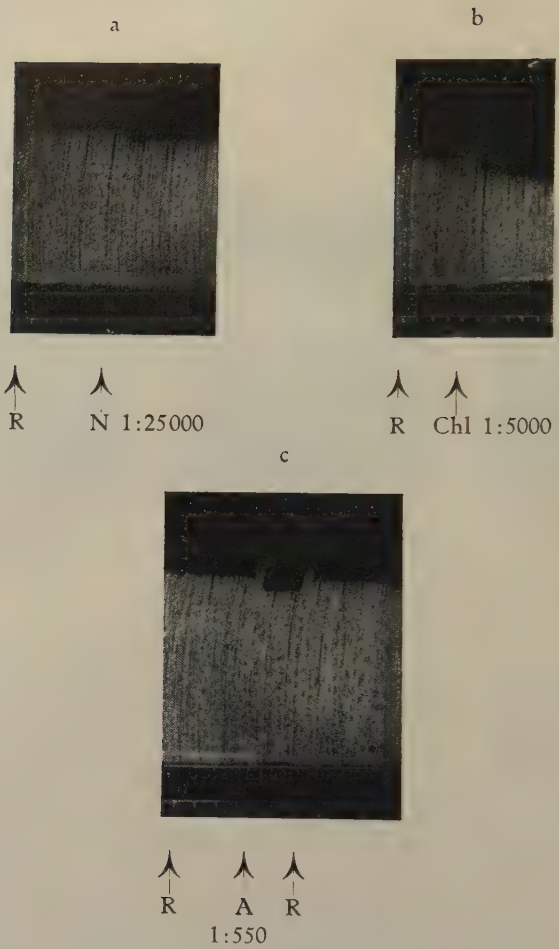
a) R = Ringer
N = Neodorm 1:5000

b) R = Ringer
N = Neodorm 1:1000

c) R = Ringer
N = Neodorm 1:1000
S = + Suprarenin 1‰ gtt I.

Abbildung 2.

I




Erklärung zu Abbildung 2:

Neodorm, Chloralhydrat und Äthylalkohol am isolierten Froschherzen (nach Straub); Zeit = je 1 Min.

I: Eben sichtbare Wirkungen:

a) R = Ringer
N = Neodorm 1:25000
b) R = Ringer
Chl = Chloralhydrat 1:5000
c) R = Ringer
A = Äthyalkohol 1:550

Abbildung 2.

II

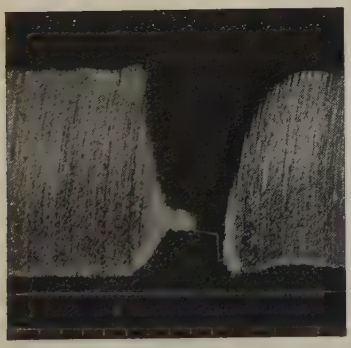
a

R N 1:1750

b

R Chl 1:275 R R

c



R A 1:60 R

II: Herzstillstand:

a) R = Ringer
N = Neodorm 1:1750
b) R = Ringer
Chl = Chloralhydrat 1:275
c) R = Ringer
A = Äthylalkohol 1:160

sichtbaren Wirkung (Abnahme der Hubhöhe) auf das Herz, das Neodorm 5 mal wirksamer als Chloralhydrat und 45,5 mal wirksamer als Äthylalkohol.

Die Konzentrationen, die Herzstillstand herbeiführten, waren für Neodorm 1:1750, für Chloralhydrat 1:275 und für Alkohol 1:60. Was Herzstillstand anbelangt, ist Neodorm folglich 6,4mal wirksamer als Chloralhydrat und 29,1 mal wirksamer als Äthylalkohol.

Biehler, Hildebrandt und Leube fanden Neodorm am Herzen noch wirksamer als ich. Diese verschiedenen Werte lassen sich aber ohne weiteres erklären, da wir ja wissen, daß unter verschiedenen Bedingungen und in verschiedenen Jahreszeiten die Organe verschieden reagieren.

Wertet man die Herzstillstand bedingenden Konzentrationen der drei Pharmaka als lähmende Schwellenkonzentrationen, und vergleicht das Wirkungsverhältnis der zum Herzstillstand führenden Konzentrationen mit dem Wirkungsverhältnis der an Amphibienlarven zentrale Lähmung erzeugenden Konzentrationen, so ergibt sich, daß Neodorm zentral 37 mal, am Herzen aber nur 2,7 mal wirksamer ist als Chloralhydrat und 289, bzw. 29 mal wirksamer als Äthylalkohol; es hat somit Neodorm im Vergleich zu seiner zentral narkotischen Wirkung eine nur sehr geringe Herzwirksamkeit, die nicht nur bedeutend hinter der Herzwirksamkeit des Chloralhydrats, sondern auch hinter der des Äthylalkohols zurückbleibt.

Die Erholung der Herzen bei Neodorm und bei Alkohol war verhältnismäßig gut. Das mit Chloralhydrat vergiftete Herz dagegen zeigte schon bei Konzentrationen, die nicht weit über der Schwelle lagen, auch bei wiederholten Auswaschungen mit Ringer, eine schlechte Erholung. Die Annahme, daß die halogenisierten, indifferenten Narkotika für das Herz besonders schädlich seien[5]), hat sich somit in meinen Untersuchungen für das Chloralhydrat wieder bestätigen lassen, ließ ich aber für das ebenfalls halogensubstituierte Neodorm nicht nachweisen.

Dieser Befund steht in Einklang mit der Beobachtung an den Salamanderlarven, wo sich ebenfalls ein sichtbarer Einfluß auf den Kreislauf (gemessen an Zahl und Regelmäßigkeit der Herzschläge) nicht feststellen ließ.

### 5. Einfluß der Temperatur auf die narkotische Wirksamkeit des Neodorms an Salamanderlarven.

Durch die Untersuchungen von H. H. Meyer[6]) wissen wir, daß die Temperatur einen erheblichen Einfluß auf die narkotische Wirksamkeit der indifferenten Narkotika ausübt, und zwar konnte H. H. Meyer feststellen, daß die narkotische Wirksamkeit mit

[5]) Meyer-Gottlieb: Experimentelle Pharmakologie 1925, S. 310.

[6]) H. H. Meyer: Arch. f. experimentelle Pathologie u. Pharmakol. 1901, Bd. 46, S. 338.

steigender Temperatur zunahm, wenn der Teilungskoeffizient mit steigender Temperatur größer wurde, und daß umgekehrt die Wirkung mit sinkender Temperatur abnahm bei einem mit der Temperatur abnehmenden Teilungskoeffizienten. Um nun den Einfluß der Temperatur auf das Neodorm festzustellen, setzte ich eine Reihe von Salamanderlarven (33 Tiere) derselben Neodormkonzentration bei verschiedenen Temperaturen aus. Da bei der Änderung der Temperatur in einer Richtung mit dem Steigen, in der entgegengesetzten Richtung aber mit dem Fallen der Wirksamkeit zu rechnen war, wählte ich eine Konzentration von Neodorm, die für 16,5° C deutlich oberhalb der lähmenden Schwellenkonzentration gelegen war. Die gewählten Temperaturen gehen aus Tabelle 6 hervor. Selbstverständlich wurden die Versuche gleichzeitig ausgeführt und ganz besondere Sorgfalt darauf verwandt, daß die Temperatur der einzelnen Lösungen während des ganzen Versuches auf der gleichen Höhe blieb. Dies ließ sich ermöglichen durch eine regulierte Heizplatte für die Temperaturen oberhalb der Zimmertemperatur und durch Abstellen der Larvengefäße in mäßig oder nicht geheizte Räume bzw. in den Kälteschrank für Temperaturen unterhalb der Zimmertemperatur.

Tabelle 6.

Wirksamkeit von Neodorm 1:20000 bei verschiedenen Temperaturen (Salamanderlarven).

| Larven Nr. | Temperatur (Celsius) | Zeit in Min. b. z. Lähmung | | Zeit in Min. b. z. Erholung | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Einzl. Larv. | Durchschn. | Einzl. Larv. | Durchschn. |
| 1—3 | 2 | 123<br>126<br>155 | 134 | 1<br>1<br>1 | 1 |
| 4—6 | 10 | 75<br>105<br>52 | 77 | 3<br>1<br>3 | 2 |
| 7—9 | 12 | 46<br>56<br>51 | 51 | 7<br>4<br>8 | 6 |
| 10—12 | 14 | 36<br>48<br>46 | 43 | 12<br>6<br>8 | 8 |
| 13—15 | 16,5 | 39<br>35<br>29 | 34 | 13<br>12<br>11 | 12 |
| 16—18 | 17 | 23<br>29<br>21 | 24 | 14<br>14<br>15 | 14 |
| 19—21 | 20 | 19<br>26<br>22 | 22 | 15<br>14<br>16 | 15 |
| 22—27 | 22.5 | 20 9<br>12 9<br>13 17 | 13 | 15 20<br>16 22<br>18 19 | 20 |
| 28—33 | 25 | 8 6<br>10 5<br>8 8 | 7 | 20 25<br>22 20<br>21 19 | 21 |

Aus Tabelle 6 geht hervor, daß die Neodormwirksamkeit stark abhängig ist von der Temperatur, und zwar so, daß die Wirksamkeit mit steigender Temperatur sichtlich zunimmt. Demnach müßte nach H. H. Meyer der Teilungskoeffizient des Neodorms ebenfalls mit der Temperatur zunehmen, wie das für Chloralhydrat und Äthylalkohol auch der Fall ist. Aus Untersuchungen, die auf Veranlassung von Dr. O. Geßner in dieser Hinsicht von Dr. phil. G. Kuhlmann, Chemiker am Institut ausgeführt wurden, ergab sich denn auch, daß die Befunde von H. H. Meyer auch für das Neodorm volle Geltung haben. Dr. Kuhlmann stellte fest, daß der Teilungskoeffizient für Neodorm bei 40° 18 ist, während er bei Zimmertemperatur 12 ist.

### 6. Untersuchungen über die Ausscheidung von Neodorm bzw. seines Spaltproduktes Brom im menschlichen Harn.

Biehler, Hildebrandt und Leube[7]) haben festgestellt, daß Neodorm völlig oder fast völlig innerhalb 24 Stunden zerstört wird. Da die Frage der Ausscheidung bzw. der Zerstörung eines Schlafmittels für seine Anwendung am Menschen von großer Bedeutung ist, erschien es mir nicht überflüssig diese Frage nochmals, und zwar am Menschen nachzuprüfen. Als Versuchspersonen dienten außer dem Verfasser mehrere Herren des Instituts. Das Neodorm wurde nicht in Form der Neodormbohnen, sondern um eine Gewähr für genaue Dosierung zu haben, in Form von Neodormreinsubstanz peroral zugeführt. Um die Versuchsanordnung nicht zu komplizieren, wurde nur jeweils eine einzige Gabe von Neodorm, und zwar jeweils 0,5—0,6 g abends gereicht. Von diesem Zeitpunkt an wurde der gesamte Harn der Versuchspersonen bis zur Beendigung des Bromnachweises gesammelt und untersucht. Die chemische Untersuchung des Harnes wurde von Herrn Dr. phil. G. Kuhlmann ausgeführt. Untersucht wurden in einigen Versuchsreihen mehrere Harnmengen eines Versuchstages, in anderen Fällen jeweils aliquote Mengen des Tagessammelurins*). Im übrigen sind die Einzelheiten dieser Versuche aus der Tabelle zu ersehen.

Tabelle 7 siehe Seite 23.

---

[7]) a. a. O.

*) Über die Methodik und die rein chemische Seite dieser Versuche wird an anderer Stelle berichtet werden.

Tabelle 7.

Untersuchungen über die Ausscheidung des Neodormspaltroduktes Brom im menschlichen Harn.

| Versuch Nr. | Versuchsperson | Tag der Einnahme | Befunde der chem. Untersuchungen (anorg. Bromnachweis) im Urin der Versuchspersonen | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Sch. | 6. 2. 30 abds. 0,5 g = 192 mg Br. | 7. 2. 30 morgens 12,6 mg Brom = 6,5% | keine weiteren Untersuchungen | | | |
| 2 | Verfasser | 11. 2. 30 abends 0,5 g = 192 mg Br. | 12. 2. 30 morgens 23,5 mg Brom = 12,2% | keine weiteren Untersuchungen | | | |
| 3 | Verfasser | 25. 2. 30 abends 0,6 g = 230 mg Br. | 26. 2. 30 Gesamturin 38,18 mg = 16,6% Brom | 27. 2. 30 Gesamturin 33,5 mg = 14,5% Brom | 28. 2. 30 Gesamturin 153 mg = 66,5 % Brom | 1. 3. 30 morgens 10,87 mg = 4,7 % Brom | 1. 3. 30 nachm. kein Brom |

Aus der Tabelle geht hervor, daß nach einmaliger, abends vorgenommener Einnahme von 0,5—0,6 g Neodorm (Bromgehalt 38,4% = 192 bzw. 230 mg Brom) am anderen Morgen in einem Falle (Versuch 1) 12,6 mg, in einem anderen Falle (Versuch 2) 23,5 mg Brom, d. h. im Durchschnitt nur 10% der zugeführten Brommenge ausgeschieden wurden. Versuch 3 ergibt, daß ich von 0,6 g Neodorm, die ich am 25. 2. 30 abends aufnahm, am ersten Tage nach der Aufnahme 38,18 = 16,6%, am zweiten Tage 33,5 mg = 14,5%, am dritten Tage 153 mg = 66,5%, am vierten Tage morgens noch 10,87 mg = 4,7%, nachmittags dagegen kein Brom mehr ausschied. Es wurden somit innerhalb 4mal 24 Stunden von den eingeführten 230 mg Brom 235 mg im Harn wiedergefunden. Daß etwas mehr als die eingeführte Menge Brom gefunden wurde, ist auf die Fehlerbreite der angewandten Methode zurückzuführen. Auffallenderweise wurde aber der größte Teil des Broms aus dem Neodorm, und zwar mehr als die Hälfte der insgesamt zugeführten Menge, erst am dritten Tage nach der Aufnahme des Neodorms ausgeschieden. Da am vierten Tage nur noch 10,87 mg Brom = 4,7% gefunden wurden, so war die Bromausscheidung praktisch bereits drei Tage nach der Aufnahme beendet. Es ergibt sich hiermit in Bestätigung der Versuche von Biehler, Hildebrandt und Leube, daß das Neodorm verhältnismäßig schnell im Körper abgebaut und durch den Urin ausgeschieden wird, und daß deswegen die Kumulationsgefahr bedeutend geringer sein muß als bei anderen Schlafmitteln, wie z. B. beim Veronal und ganz besonders bei den Sulfonalen. Auch das Neuronal, das ein bromhaltiges Schlafmittel von ähnlicher Konstitution wie das Neodorm darstellt, ist in dieser Hinsicht bedeutend schlechter gestellt als das Neodorm, da nach Gadamer[8]) nach einmaliger Neuronalzufuhr

[8]) Gadamer: Lehrbuch der chem. Toxikologie, S. 457.

14 Tage lang Brom im Harn nachweisbar bleibt. Organisch gebundenes Brom konnte niemals im Harn nachgewiesen werden, was als Beweis dafür anzusehen ist, daß das Neodorm im Organismus restlos unter Abspaltung von anorganischem Brom abgebaut wird.

### 7. Untersuchungen über die Gewöhnung an Neodorm bei Amphibienlarven.

Ich glaubte die Frage der Gewöhnung in Reihenversuchen an Amphibienlarven am einfachsten klären zu können. Zu diesem Zwecke wurden jeweils 15—20 Larven, je 1 Larve in einer besonderen Schale, aber alle Larven in ein und derselben Neodormkonzentration beobachtet. Als Maß für die Gewöhnung diente die Zunahme der Zeit bis zur Lähmung bzw. bis zum Unwirksamwerden der entsprechenden Konzentrationen. War dieser letzte Fall eingetreten, so steigerte ich die Konzentration des Neodorms. Im übrigen ist die Versuchsanordnung auch aus der Tabelle 8 zu ersehen.

Tabelle 8.

Gewöhnung an Neodorm bei Salamanderlarven. Larven Nr. 1—10 12 mal der Einwirkung von Neodorm, Larven Nr. 11—20 nur einmal der Einwirkung von Neodorm ausgesetzt (Kontrollen).
Vergiftungen 1—4 in Neodorm 1 : 20000. Vergiftungen 5—12 in Neod. 1 : 15000.

| Larven Nr. | Laufende Vergiftungen | | | | | | | | | | | | ungw. Larven Nr. | Lähmung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Konzentration : 1 : 20000 | | | | Konzentration : 1 : 15000 | | | | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | |
| 1 | 56 | 64 | 89 | 84 | 45 | 47 | 50 | 70 | 102 | 108 | 114 | 120 | 11 | 45 |
| 2 | 60 | 74 | 141 | n. 180 O | 62 | 65 | 85 | 89 | 95 | 102 | 136 | 140 | 12 | 45 |
| 3 | 65 | 83 | 95 | n. 180 O | 55 | 43 | 68 | 71 | 120 | 140 | 150 | 154 | 13 | 42 |
| 4 | 66 | 77 | 153 | n. 180 O | 50 | 50 | 72 | 74 | 111 | 132 | 142 | 146 | 14 | 59 |
| 5 | 57 | 116 | 98 | 160 | 60 | 43 | 80 | 85 | 130 | 142 | 143 | 155 | 15 | 39 |
| 6 | 61 | 77 | 210 | n. 180 O | 65 | 47 | 65 | 69 | 102 | 110 | 122 | 125 | 16 | 42 |
| 7 | 53 | 71 | 95 | 149 | 50 | 45 | 45 | 59 | 110 | 122 | 124 | 128 | 17 | 45 |
| 8 | 49 | 60 | 76 | n. 180 O | 59 | 50 | 83 | 85 | 104 | 116 | 130 | 132 | 18 | 46 |
| 9 | 50 | 62 | 80 | 170 | 63 | 61 | 65 | 68 | 92 | 104 | 110 | 112 | 19 | 44 |
| 10 | 53 | 91 | 97 | n. 180 O | 65 | 45 | 53 | 60 | 122 | 143 | 125 | 126 | 20 | 50 |
| Durchschn. d. Zeit b. z. Lähm. | 57 | 78 | 113 | 140 6×0 | 57 | 50 | 67 | 73 | 109 | 122 | 131 | 134 | | 46 |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | |

Anmerkung: Die Zahlen geben die Zeit in Minuten bis zur Lähmung an; O = keine Lähmung.

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß Neodorm an den Amphibienlarven in verhältnismäßig kurzer Zeit zur Gewöhnung führt: Die Konzentration von Neodorm 1:20 000, die zu Beginn des Versuches die Larven innerhalb 57 Minuten zu lähmen vermochte, lähmte nach viermaliger Anwendung innerhalb 4 Tagen bei 4 von 10 Tieren erst innerhalb 140 Minuten, während bei sechs Tieren überhaupt keine Lähmung mehr eintrat. In der nächsthöheren Konzentration Neodorm 1:15 000 wurden die Tiere zunächst innerhalb 57 Minuten gelähmt. (Demnach in derselben Zeit wie anfangs in der schwächeren Konzentration 1:20 000.) Nach achtmaliger Anwendung der Konzentration 1:15 000 innerhalb 6 Tagen wurden die Tiere in dieser Konzentration erst nach 134 Minuten gelähmt. Mithin liegt eine gewisse Gewöhnung an Neodorm vor, wenn man nicht die gerade in diesem Fall ziemlich unwahrscheinliche Annahme machen will, daß es sich um eine Abnahme der Resorptionsgeschwindigkeit des Neodorms durch die Larven handelt. Es fragt sich nun, ob diese Gewöhnung durch vermehrte und beschleunigte Zerstörung des Neodorms im Körper der Tiere oder durch ein Unterempfindlichwerden der Zellen des Zentralnervensystems bedingt ist. Die Tatsache, daß, wie ich in einem anderen Versuch zeigen konnte, die an Neodorm gewöhnten Salamanderlarven am Ende des Gewöhnungsversuchs durch die Schwellenkonzentration von Äthylalkohol in derselben Zeit narkotisiert wurden wie normale unvergiftete Larven, dürfte wohl dafür sprechen, daß die Gewöhnung in erster Linie durch einen verstärkten Abbau des Neodorms verursacht wird. In dieser Richtung können auch die Befunde der chemischen Untersuchung der gewöhnten Salamanderlarven aus den in Tabelle 8 dargestellten Versuchen verwertet werden. Herr Dr. K u h l m a n n fand nämlich, daß in den gewöhnten Larven nach Ablauf des letzten Versuchs (die Tiere waren im Stadium der Lähmung durch Einbringung in die Veraschungsflüssigkeit getötet worden), kein Brom gefunden werden konnte, während sich im Kontrollversuch aus der gleichen Anzahl*) zum ersten Mal in derselben Neodormkonzentration (1:15 000) zur Lähmung gebrachten Tiere Brom einwandfrei gewinnen ließ. Da diese chemischen Untersuchungen bisher nur an einer kleinen Anzahl kleiner Tiere ausgeführt wurden, wobei die gesamten Brommengen nur Bruchteile von einem Milligramm betragen, kommt diesem Ergebnis natürlich keine große Beweiskraft zu. Es sollen aber diese Untersuchungen an geeignetem Material weitergeführt werden.

*) Die Tiere stammten von demselben Muttertiere.

## III. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse

1. Es wurden Neodorm, Chloralhydrat, Äthylalkohol vergleichend pharmakologisch sowohl am ganzen Tier (Warm- und Kaltblüter) als auch an isolierten Kaltblüterorganen untersucht. Außerdem wurde der Einfluß der Temperatur auf die Neodormwirksamkeit geprüft, sowie der Frage der Gewöhnung, der Ausscheidung und der etwaigen Kumulation nach Neodormzufuhr Beachtung geschenkt.

2. Für die Maus beträgt bei subkutaner Zufuhr die Dos. let. min. in Gramm pro Kilogramm von Neodorm = 0,265, von Chloralhydrat = 0,42, von Äthylalkohol = 8,25. Neodorm ist somit für die Maus 1,6 mal wirksamer als Chloralhydrat und 30,6 mal wirksamer als Äthylalkohol. An der Maus bewirkte Neodorm vor Eintritt der allgemeinen Narkose deutliche Erregungserscheinungen, die sich bis zu klonisch-tonischen Krämpfen steigern konnten.

3. Für Salamanderlarven beträgt die tödliche Grenzkonzenträgt von Neodorm = 1:26000, von Chloralhydrat = 1:750 und von Äthylalkohol = 1:20; die lähmende Schwellenkonzentration beträgt von Neodorm = 1:26000, von Chloralhydrat = 1:750 und von Alkohol = 1:90; die eben noch sichtbare Wirkung erzeugende Schwellenkonzentration von Neodorm = 1:50 000, von Chloralhydrat = 1:1000 und von Äthylalkohol = 1:200. Es ist demnach gemessen an der tödlichen Konzentration Neodorm 7 mal wirksamer als Chloralhydrat und 35 mal wirksamer als Äthylalkohol, gemessen an der lähmenden Konzentration Neodorm 34 mal wirksamer als Chloralhydrat und 288 mal wirksamer als Äthylalkohol und gemessen an der eben wirksamen Konzentration Neodorm 50 mal stärker als Chloralhydrat und 250 mal stärker als Äthylalkohol.

Daraus ergibt sich für das Neodorm eine erhebliche, und zwar im Vergleich zum Chloralhydrat 4 fache, zum Äthylalkohol 8 fache therapeutische Breite (Quotient lähmende-tödliche Schwellenkonzentration), bzw. eine im Vergleich zum Chloralhydrat 7 fache, zum Äthylalkohol ebenfalls 7 fache gesamte Wirkungsbreite (Quotient eben wirksame-tödliche Schwellenkonzentration).

4. Für den isolierten Skelettmuskel des Frosches beträgt die lähmende Schwellenkonzentration von Neodorm = 1:2700, von Chloralhydrat = 1:575 und von Äthylalkohol = 1:33. Gemessen an der lähmenden Schwellenkonzentration ist demnach Neodorm für den isolierten Skelettmuskel 5 mal wirksamer als Chloralhydrat und 81 mal wirksamer als Äthylalkohol.

Für den motorischen Nerven des Frosches beträgt die lähmende Schwellenkonzentration = 1:1100, von Chloralhydrat = 1:105 und von Äthylalkohol = 1:14. Mithin ist bezüglich der Nervstammwirkung Neodorm 11 mal wirksamer als Chloralhydrat und 78 mal wirksamer als Äthylalkohol.

Für das isolierte Froschherz beträgt die eben negative Inotropie erzeugende Konzentration von Neodorm = 1:25 000, von Chloralhydrat = 1:5000 und von Äthylalkohol = 1:550. Mithin ist, mit Bezug auf diese Wirkung, Neodorm 5 mal wirksamer als Chloralhydrat und 45,5 mal wirksamer als Äthylalkohol.

Die am isolierten Froschherzen noch eben Stillstand hervorrufenden Konzentrationen sind von Neodorm = 1:1750, von Chloralhydrat = 1:275 und Äthylalkohol = 1:60. Hieran gemessen ist somit das Neodorm 6,4 mal wirksamer als Chloralhydrat und 29,1 mal wirksamer als Äthylalkohol.

Die Herzwirkung von Neodorm ist gut auswaschbar. Der Neodormstillstand des Herzens wird auch durch Suprarenin aufgehoben. Auch an den Salamanderlarven ist bei der Neodormnarkose keine besondere Beeinflussung von Herz und Kreislauf zu ermitteln.

5. Da die lähmenden Schwellenkonzentrationen für die isolierten Organe des Frosches ganz erheblich höher liegen als die lähmende Schwellenkonzentration für Salamanderlarven (hohe zentral narkotische Wirksamkeit), dürften „Nebenwirkungen" auf die peripheren Organe, insbesondere das Herz, praktisch nicht in Frage kommen.

6. Die Neodormwirksamkeit ist, gemessen an der bis zur Lähmung von Salamanderlarven verstreichenden Zeit, stark abhängig von der Temperatur: wie bei Chloralhydrat und Äthylalkohol nimmt die Wirksamkeit mit steigender Temperatur zu, was, wie bei Chloralhydrat und Äthylalkohol nach H. H. Meyer, auch hier mit der Zunahme des Teilungskoeffizienten bei steigender Temperatur erklärt werden kann.

7. Nach einmaliger peroraler Gabe von Neodorm (0,5—0,6 g) wird vom Menschen im Harn kein unverändertes Neodorm, auch kein „organisches Brom", sondern nur „anorganisches Brom" ausgeschieden. Die Ausscheidung ist am vierten Tage nach der Aufnahme beendet. Innerhalb 12 Stunden nach der Aufnahme werden nur 16,6% des zugeführten Broms ausgeschieden; 24 Stunden nach der Aufnahme 14,5% des im Neodorm zugeführten Broms. Die Hauptausscheidung (66,5%) erfolgt am dritten Tage, während am vierten Tage nur noch 4,7% ausgeschieden werden. Neodorm kumuliert somit zwar, aber nur in geringem Maße.

8. Bei Salamanderlarven tritt verhältnismäßig schnell Gewöhnung an die Neodormwirkung ein, die wahrscheinlich weniger auf ein Unterempfindlichwerden der Zellen des Zentralnervensystems, als auf raschen Abbau des Neodorms zurückzuführen ist.

9. Meine Untersuchungen gestatten den Schluß, daß das Neodorm ein indifferentes Narkotikum von erheblicher Wirksamkeit ist und sich ganz besonders durch seine außerordentlich große Wirkungsbreite auszeichnet.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Privatdozent Dr. med. Otto Geßner für die Anregungen zu den vorliegenden Untersuchungen und für die wertvolle Unterstützung bei der Arbeit, sowie Herrn Professor Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. A. Gürber für die freundliche Überlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut meinen ergebensten Dank aussprechen.

Ferner möchte ich es nicht versäumen, auch Herrn Dr. phil. G. Kuhlmann für die Ausführung der chemischen Untersuchungen bestens zu danken.

# Lebenslauf

Ich, Franz-Joseph Schlenkert, wurde am 13. 1. 1907 in Essen geboren als Sohn des damaligen Volksschullehrers Joseph Schlenkert und seiner Ehefrau, geb. Holtkamp. Von Ostern 1913 bis Ostern 1916 besuchte ich die Volksschule in Essen, von Ostern 1916 bis Ostern 1919 die dortige städtische Knabenmittelschule. 1919 trat ich in die Quarta des Essener Helmholtz-Realgymnasiums ein, an dem ich Ostern 1926 die Reifeprüfung bestand. Sommer-Semester 1926 bis Sommer-Semester 1927 studierte ich Zahnheilkunde an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster, wo ich Anfang des Winter-Semesters 1927/28 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Winter-Semester 1927/28 studierte ich an der Universität zu Königsberg, Sommer-Semester 1928 an der Universität in Wien und vom Winter-Semester 1928/29 bis jetzt an der Philipps-Universität zu Marburg. Im Dezember 1929 bestand ich in Marburg die zahnärztliche Prüfung. Seit dem 16. Dezember 1929 war ich im Pharmakologischen Institut zu Marburg mit den Untersuchungen für die vorliegende Arbeit beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren:

I. In Münster: Apffelstaedt, Ballowitz, Heiderich, Kurz, Schenk, Schmidt, Krummacher, Wagner.

II. In Königsberg: Adloff, Blohmke, König, Schumacher, Schurig, Precht.

III. In Wien: Graßberger, Kaspar, Weiser, Zack, Zilz.

IV. In Marburg: Bonhoff, Geßner, Gürber, Seidel, Versé, Wiedhopf.